

Untersuchungen zur Frage der Schwangerschaftshyperaminoacidurie

Dieter Veihelmann

1963

Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Frankfurt am Main

Direktor : Prof. Dr. Käser

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER SCHWANGERSCHAFTS-
HYPERAMINOACIDURIE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Dieter Veihelmann

aus Frankfurt/M.

Frankfurt a.M. 1963

Dekan : Prof. Dr. Frey

Referent : Prof. Dr. Heller

Korreferent : Prof. Dr. Wacker

Mündliche Prüfung : 18. Oktober 1963



A. Einleitung

Zur Physiologie der Aminosäuren	5
---------------------------------	---

B

I. Literaturübersicht

1) Allgemeine Ausscheidung im Urin (physiologisch) in Abhängigkeit von	7
a) Alter	7
b) Körpergewicht und Körperoberfläche	8
c) Ernährung	10
2) Ausscheidung bei Krankheiten	10
3) Ausscheidung bei Gravidität	12
a) physiologisch	12
b) pathologisch	13
4) Zusätzliche Zufuhr von Aminosäuren	13
5) Die Dünnschichtchromatographie	14

II. Eigene Untersuchungen

1) Material	16
2) Methodik	16
a) Arbeitsgang	16
b) Bestimmung des α - Amino-Stickstoff	18
c) Kreatininbestimmung	19
d) Stickstoffbestimmung	20
3) Untersuchungen zur Erprobung der Dünnschichtchromatographie Pufferung, Fließmittel, Färbemittel, Identifizierung, Fleckengröße, Quantitative Versuche	20

	Seite
III. Ergebnisse	23
IV. Diskussion	29
C. Zusammenfassung	33
D. Verzeichnis des Schrifttums	34

Das mit der Nahrung aufgenommene Eiweiß wird im Darm durch die Proteasen in Aminosäuren zerlegt. Diese werden von der Darmwand resorbiert. Während ein Teil der Aminosäuren in der Darmwand für Verdauungsfermente gleich wieder zu Proteinen aufgebaut wird, gelangt der größere Teil mit dem Pfortaderblut zur Leber. Dort wird wiederum ein Teil zum Aufbau von Lebereiweiß herangezogen. Ein anderer Teil wird durch oxydative Desaminierung, Transaminierung, Dekarboxylierung, Transmethylierung oder Umschwefelung energetisch abgebaut.

Aus einem dritten Teil baut die Leber Plasmaalbumine auf, die wie auch anderes Organeiweiß, jederzeit Aminosäuren abgeben oder solche aufnehmen können. So findet ständig ein Austausch von Aminosäuren in der Umgebung statt. Trotzdem aber bleibt der Gesamt-Aminosäurenspiegel im Plasma weitgehend konstant, auch wenn sich seine qualitative Zusammensetzung stark verändert.

KNAUFF, DIETERLE und ZICKGRAF fanden bei fünf Versuchspersonen praktisch denselben α -Amino-Stickstoffwert, obwohl die Werte für Einzelaminosäuren um über 50 % schwankten. Sie halten es daher für möglich, daß ein Regelmechanismus im Körper den Spiegel jeder einzelnen individuellen Aminosäure oder nur die Summe des α -Amino-Stickstoff sämtlicher freien Plasma-Aminosäuren oder beides konstant hält.

BERGER ist der Ansicht, daß der Aminosäure-Spiegel in ähnlicher Weise wie der Blutzuckerspiegel von einem - vielleicht sogar hormonalen - Regulationssystem konstant gehalten wird. Von verschiedenen Hormonen, wie z. B. Insulin und Adrenalin, konnte BERGER einen Einfluß auf den Aminosäurespiegel feststellen. Er fand bei einem Anstieg der Aminosäurekonzentration im Blut auch einen deutlichen gegenregulatorischen Abfall. Bei peroraler Verabreichung zweier gleich großer Proteinhydrolysatmengen (0,2 g/kg) im Zeitabstand von zwei Stunden fand BERGER ähnlich wie beim Staub-Traugott-Effekt, daß beim zweiten Ansteigen der α -Amino-Stickstoffkonzentration im Blut das Maximum des ersten Anstieges nicht mehr erreicht wurde.

Zur Zeit des Maximum der Blutkonzentration setzt gleichzeitig ein Anstieg der α - Amino-Stickstoffausscheidung im Urin ein.

Eine bedeutende Rolle in der Regulation der Plasmakonzentration spielt die Niere. Zunächst werden in den Glomerula die Plasma-Aminosäuren abfiltriert. Darauf folgt in den Tubuli die Rückresorption, die normalerweise 98 % beträgt.

Die Funktion der Tubuli kann gestört sein, einmal bei Erkrankung der Tubuli selbst, zum andern aber auch, wenn diese nicht mehr genügend mit den für die Rückresorption notwendigen energieliefernden Fermenten versorgt werden. Die Rückresorption ist dann verringert und der Aminosäurespiegel im Urin erhöht.

Die andere Entstehungsmöglichkeit der Hyperaminoacidurie ist der von DENT beschriebene Overflow mechanism. Er versteht unter diesem Begriff, daß infolge erhöhten Aminosäureangebotes an die Niere die Aminosäurenkonzentration im Primärharn die Rückresorptionsleistung übersteigt. Dabei ist es gleichgültig, ob die Erhöhung des Aminosäurespiegels im Primärharn durch einen erhöhten Plasmaamino-säure-Spiegel oder durch eine vergrößerte glomeruläre Durchblutungsrate zustande kommt. Diese Art der Hyperaminoacidurie tritt auf nach abnorm hohem Eiweißkonsum, bei oraler oder intravenöser Zufuhr von Aminosäuregemischen, oder nur einzelne Aminosäuren betreffend bei Lebererkrankungen, z. B. bei der Phenylketonurie (BERGER).

I. Literaturübersicht

1) Allgemeine Ausscheidung im Urin in Abhängigkeit von Lebensalter, Körpergewicht, Körperoberfläche und Ernährung

Die Ergebnisse der verschiedenen Untersucher lassen erkennen, daß der Aminosäurespiegel im Urin nicht nur während der Gravidität oder bei Erkrankungen sich verändert, sondern daß er auch unter normalen Bedingungen von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Die Tabelle I gibt eine Übersicht über die von den verschiedenen Autoren angegebenen Werte bei gesunden, kranken und schwangeren Versuchspersonen.

a) Lebensalter. BERGER untersuchte nach der Methode von ANTENER die Ausscheidung von α - Amino-Stickstoff im 24 Stunden Urin bei 340 Personen der verschiedensten Altersgruppen. Er fand eine ständig ansteigende Ausscheidung vom Säuglingsalter bis zur Pubertät. Beim 24 Stunden alten Neugeborenen beträgt die Ausscheidung im Durchschnitt 2,5 mg α - Amino-Stickstoff und steigt innerhalb der ersten 7 Tage dann bereits auf 10 mg. Nach der Pubertät sinkt die Ausscheidung wieder. Um das 3. Lebensjahrzehnt hält sich die Ausscheidungsmenge etwa konstant. Mit dem Beginn des Seniums nimmt die α -Amino-Stickstoff Ausscheidung dann nochmals ab. Sie schwankt im Senium zwischen extrem hohen und niederen Werten. Im einzelnen lagen die Durchschnittswerte im 3. Lebensjahrzehnt bei 130 mg α - Amino-Stickstoff und im Senium zwischen 30 und 150 mg. Gibt man die Menge des α - Amino-Stickstoff in Prozenten des gesamten in 24 Stunden ausgeschiedenen Nicht-Eiweiß-Stickstoff an, so fand BERGER bei den Kindern in den ersten Wochen 6 %, in der Pubertät dann 2 %, im 3. Lebensjahrzehnt 0,4 bis 1,6 %. Da BERGER, abgesehen von den extremen Werten im frühen Säuglingsalter und im Senium, nie Werte über 2 % fand, nimmt er an, daß bei diesem Wert die Grenze der physiologischen Ausscheidung in der Zeit vom Beginn der Pubertät bis zum Senium liegt. Werte über 2 % in der Zeit der Fertilität sieht er als pathologischen Hyperaminoacidurie an.

HUISMAN kam mit der Van Slyke - CO_2 -Nihydrin-Methode zu denselben Ergebnissen. YOSHIDA fand Werte zwischen 0,5 und 2 %. Auch quantitative Untersuchungen der Aminosäuren im Urin wurden von verschiedenen Autoren vorgenommen. Bei 25 bis 40 Jahre alten, normal ernährten, durchschnittlich 72,5 kg schweren Erwachsenen fand STEIN an einzelnen Aminosäuren :

Histidin	216	mg/24 Std.
Methylhistidin	180	" "
Taurin	156	" "
Glycin	132	" "
Asparagin	54	" "
Alanin	46	" "
Serin	43	" "
Tyrosin	35	" "
Threonin	28	" "
Lysin	19	" "
Isoleucin	18	" "
Phenylalanin	18	" "
Leucin	14	" "
Asparaginsre.	10	" "
Glutamin	10	" "
Prolin	10	" "
Aminoadipinsäure	10	" "
Cystin	10	" "
Valin	10	" "
Methionin	10	" "
Arginin	10	" "

Die Urinmenge in 24 Stud. betrug durchschnittlich 1470 ml. In dieser Urinmenge wurden 15,08 g Total-Stickstoff ausgeschieden. Bei 979 mg Aminosäuren ergibt das einen Gehalt an α -Amino-Stickstoff von 0,7 % des Gesamt-Stickstoff.

b) Körpergewicht und Körperoberfläche. Über die Ausscheidung von α -Amino-Stickstoff im 24 Stunden Urin in Abhängigkeit vom Körpergewicht und -oberfläche liegen umfangreiche Untersuchungen ebenfalls von BERGER vor. Er fand bei Personen bis zu 60 kg Gewicht eine nahezu lineare Funktion. Bei schwereren Menschen nahm die Menge der Ausscheidung wieder ab. Auch CHILDS fand bei seinen Untersuchungen eine relativ lineare Funktion zwischen α -Amino-Stickstoff-Ausscheidung und Körpergewicht.

Ausscheidung von Aminosäuren

mg/Tag

	Gesunde			Kranke		Schwangere		
	STEIN	HUISMAN	SOUPART	WOOLF u. GILES	SHREVE u. M. LEVI u. LO BLANCO	SOUPART	WALRAFF u. M.	MILLER u. M.
Histidin	216	++	128			346	371	402, 0
Methylhistidin	180		107					
Taurin	156		87	++				
Glycin	132		131					
Asparagin	54		-					
Alanin	46		25	+++				
Serin	43	++	52			82	77,9	
Tyrosin	35		15	++		31	30,6	
Threonin	28	++	26			63	107,5	88,1
Lysin	19	++	7			24	26,3	46,5
Isoleucin	18		10			18	2,9	6,5
Phenylalanin	18		14		++	17	13,9	16,3
Leucin	14		10	+++	++	13	18,5	12,4
Asparaginsäure	10	++	4			11	6,9	
Glutamin	10							
Prolin	10			+++	++			
Aminoadipinsäure	10		4					
Cystin	10		6		++			
Valin	10		8	+++		9	4,8	8,4
Methionin	10		7			9	7,1	2,5
Arginin	10	++	4		++	15	8,0	7,4
Tryptophan		+			++		18,3	39,6
Ornithin			2					
β-Aminoisobutyrsäure			29					
Glutaminsäure						135	253,2	
Aethanolium				++				
β-Aminobuttersäure				++				

Tab. I

Zwischen Körperoberfläche und α - Amino-Stickstoff-Ausscheidung konnte BERGER unter Berücksichtigung einer gewissen Schwankungsbreite bei ein- und demselben Individuum ebenfalls eine lineare Funktion feststellen, abgesehen von extremen Werten in der Pubertät und im Senium.

c) Ernährung. Die Menge des normalerweise im 24 Stunden Urin ausgeschiedenen α - Amino-Stickstoff (10 bis 200 mg oder 0,5 bis 2 % des Total-Nichteiweiß-Stickstoff) bleibt nach allen Autoren unabhängig von der Kostform innerhalb der normalen Schwankungsbreite. Erst extreme Eiweißbelastungen führen offenbar zu Veränderungen der Aminosäureausscheidung im Harn. BERGER und ANTENER prüften die Ausscheidung unter extremen Bedingungen bei Ratten. Sie fanden bei allgemeinem Hunger oder allgemein mangelhaftem Stoffwechselanabolismus die absolute α - Amino-Stickstoff-Ausscheidung erniedrigt, den Amino-Index normal.

Nach eiweißarmer Ernährung oder negativer Stickstoffbilanz war die Ausscheidung des α - Amino-Stickstoff normal, der Index jedoch erhöht. Nach eiweißreicher Fütterung fanden sie die α -Amino-Stickstoffausscheidung erhöht, den Index wieder normal. Dieselben Resultate erhielt BERGER bei einem Ernährungsversuch mit einem 9 1/2-jährigen Knaben. Nach Eiweißmangel-Ernährung war die α - Amino-Stickstoffausscheidung mit 99 mg im 24 Stunden-Urin und einem Index von 2,5 erhöht. Nach eiweißreicher Kost schied derselbe Junge 137 mg α - Amino-Stickstoff aus, was gegenüber dem Normalwert in diesem Alter von 90 mg ebenfalls erhöht ist. Der α - Amino-Stickstoff-Index war mit 1,25 normal.

HUISMAN fand bei quantitativen Untersuchungen dieselben Werte. Bei qualitativen Analysen war nicht - wie erwartet - Glykokoll, sondern vor allem Histidin stark vermehrt; außerdem waren vermehrt : Serin, Asparaginsäure, Threonin, Lysin, Arginin und Tryptophan.

2.) Ausscheidung bei Krankheiten

Bei den einzelnen Erkrankungen kann die Urin-Ausscheidung von Aminosäuren sowohl erhöht als auch erniedrigt sein. V. JAKSCH berichtet über 14 Patienten mit Nephritis, die im Durchschnitt 1,6 % α - Amino-Stickstoff ausschieden. WOOLF und GILES untersuchten den Urin von 29 Nephrose-Patienten und stellten bei 25 eine Hyperaminoacidurie fest. Im einzelnen waren bei der Gruppe mit besserer Prognose folgende Aminosäuren vermehrt :

β -Aminobuttersäure, Taurin, Tyrosin, Leucin und Valin. Bei den anderen Patienten mit weniger guter Prognose war die Ausscheidung von Prolin, Leucin, Valin und Alanin besonders auffällig.

SHREVE et. al., LEVI und LO BIANCO fanden bei Nephrose eine verstärkte Ausscheidung von Leucin, Cystin, Arginin, Phenylalanin, Tryptophan und Prolin.

Bei Lebernekrose fand WALSHE bis zu 30 Aminosäuren im Urin, verbunden mit einer massiven Hyperaminoacidurie. Er sieht in der Cystinausscheidung einen empfindlichen Gradmesser für die Störung im Aminosäurenstoffwechsel.

Bei Hepatitis epidemica vermißte BERGER nur in leichten Fällen eine vermehrte Ausscheidung. Außerdem fand er eine Hyperaminoacidurie bei akuter Hepatitis. Bei Leberatrophie und Leberkoma waren die Urinkonzentrationen bis 62,8 mg erhöht. BERGER führt die Hyperaminoacidurie bei Lebererkrankungen wie allen entzündlichen und toxischen Prozessen, die mit Nekrosen verbunden, auf das Unvermögen der Leber zurück, die Des- und Transaminierung und die Oxydation richtig durchzuführen.

In erster Linie sind es bei Lebererkrankungen Cystin und Methionin, die neben anderen vermehrt ausgeschieden werden. Weiter fand BICKEL Hyperaminoacidurie bei Hitzeverbrennungen, KATZ und HASTERLIK bei totaler Bestrahlung des Körpers, IGNATOWSKI bei Gicht, croupöser Pneumonie und Leukämie. Auch HALPERN konnte bei Leukämien 2,58 % p α -Amino-Stickstoff vom Gesamtstickstoff - ähnliche Werte bei Karzinomen - feststellen.

Werte von 3,61 % fand V.JAKSCH bei zwei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten, 2,17 % bei vier Patienten mit Typhus abd. Seit längerer Zeit ist bei folgenden Krankheiten eine Hyperaminoacidurie bekannt : Cystinurie, Kaufmann-Cignac-Abderhaldensche Krankheit, Phenylketonurie, Tyrosinosis, Alkaptonurie, ferner bei geistigem und körperlichem Entwicklungsrückstand, bei chronisch cerebralen Schädigungen, bei kongenitaler oder sekundärer Kataraktbildung und bei Speicherkrankheiten (BERGER).

3) Ausscheidung bei Gravidität

a) Physiologisch. Nach Untersuchungen von KAPELIER-ADLER; MARTIN und Mitarbeitern; SOUPART; WALRAFF und Mitarbeitern sowie MILLER und Mitarbeitern setzt bald nach Beginn der Gravidität eine Histidinurie ein, die im Verlauf der Schwangerschaft bis zu 1 g/Tag betragen kann. Die Ausscheidung ist großen individuellen Schwankungen unterworfen und kann zwischen 50 und 1105 mg Histidin pro Tag betragen. Auch Phenylalanin und Tyrosin werden vermehrt ausgeschieden. Im Plasma fanden MARTIN und Mitarbeiter bei Graviden und Nichtgraviden gleiche Werte. Die totale Menge an freiem α - Amino-Stickstoff im 24-Stunden-Urin beträgt im ersten Drittel durchschnittlich 386 mg, im zweiten Drittel 576 mg und im letzten Drittel 237 mg. Nach der Entbindung geht die Hyperaminoacidurie wieder zurück, bis sich am 5. Wochenbetttag wieder Normalwerte einstellen.

Sehr ausführliche und umfangreiche Untersuchungen liegen von SOUPART vor. Seine quantitativen Untersuchungen bei gesunden Erwachsenen beiderlei Geschlechts ergaben, daß folgende 9 Aminosäuren 90 % der ausgeschiedenen Aminosäuren von insgesamt 26 ausmachten :

Glycin	Serin
Taurin	3 - Methylhistidin
Histidin	α - Alanin
1-Methylhistidin	β -Aminoisobuttersäure
	Threonin

Die maximale Histidinausscheidung fand er in der lutealen Menstruationsphase.

Bei Schwangeren fand er alle freien Aminosäuren vermehrt, besonders jedoch :

Histidin	α - Alanin
Glycin	Tyrosin
Threonin	Phenylalanin, dazu Glutamin
Serin	Arginin

Die Plasmakonzentration an freien Aminosäuren war während der Gravidität abgesunken.

Als Ursache für die Hyperaminoacidurie während der Gravidität nehmen MARTIN und Mitarbeiter eine herabgesetzte Nierenschwelle an. Sie halten allerdings auch einen Einfluß der Nebennierenrindenhormone für möglich. DENT hält den während der Gravidität gesteigerten Eiweißkonsum und die

stärkere Stickstoffretention für ursächlich. Diese Annahme wird durch die bei proteinreicher Nahrung ebenfalls auffallende Histidinurie unterstützt, von der HUISMAN berichtet. Auch Tyrosin, Lysin und Phenylalanin fand HUISMAN neben Serin und Threonin vermehrt. Da es bekannt ist, daß auch Corticosteroide eine Hyperaminoacidurie auslösen (Gluconeogenie), sieht BERGER beide Ursachen für möglich an. SOUPART nimmt an, daß der Überschuß nicht durch Aminosäuren-Akkumulation im Plasma entstehe, sondern durch den Anstieg der Glomerularfiltration und einer sekundären Verminderung der Kapazität der tubulären Rückresorption, die durch das der Filtrationserhöhung proportionale Anwachsen der rückzuresorbierenden Aminosäuremengen im Primärharn bedingt ist.

b) pathologisch. Außer den Berichten von BERGER liegen unseres Wissens keine anderen Untersuchungen vor. Bei Komplikationen wie Toxikose oder inkomplettem Abort fand BERGER, daß die für die Schwangerschaft normale Hyperaminoacidurie wieder absinkt. Bei 2 Fällen von Schwangerschaftstoxikose stellte BERGER fast normale Aminoaciduriewerte fest. Die Ausscheidung betrug bei der ersten Patientin 117 mg, acht Tage später 107, 2 mg und weitere 2 Tage später 118, 4 mg, bei der zweiten Patientin 158, 4 mg, und 14 Tage später 136, 0 mg. Bei einer dritten Patientin war bei Beginn der Toxikose der Wert noch erhöht, nämlich 239, 8 mg und nach 18 Tagen der zweite Wert mit 161, 2 mg fast normal.

4) Zusätzliche Zufuhr von Aminosäuren

Mit der Frage der intravenösen Zufuhr von Aminosäuren haben sich in letzter Zeit viele Autoren beschäftigt, unter anderen : SCHREIBER und SCHÖNSEE; WRETLIND; ORLANDI und Mitarbeiter; GRIEM und LANG; ERDMANN und HEINE; ERDMANN; BACHMANN; MENZEL. Alle Autoren stellen übereinstimmend fest, daß sich eine relativ befriedigende Ernährung mit Aminosäuregemischen durchführen läßt. Sehr wesentlich ist hierbei die Zusammensetzung des Gemisches der einzelnen Aminosäuren, das der ROSE'schen Formel entsprechen muß. Anderenfalls kann die Zufuhr der Aminosäuren nutzlos, ja sogar schädlich sein (STAVE U., SCHREIER).

Um eine positive Stickstoffbilanz zu erzielen, ist wegen der Kalorienarmut der Aminosäuren der Zusatz von Kohlehydraten notwendig. Nach GRIEM

und LANG eignet sich am besten Sorbit, da in Gegenwart anderer Kohlehydrate, z. B. Glukose oder Fruktose, beim Sterilisieren der Infusionslösungen biologisch differente Substanzen entstehen können.

Eine weitere Erhöhung des Kalorienwertes bewirkt der Zusatz von Aethanol (GRIEM und LANG). MENZEL weist besonders darauf hin, daß Sorbit auch von der foetalen Leber abgebaut werden kann, da nach HERS in der Plazenta die Glukose zu Sorbit umgewandelt wird und in der Leber des Foeten zu Fruktose oxydiert wird (LEUTHARDT).

Ein Aminosäuregemisch, das die oben angeführten Bedingungen weitgehend erfüllt und außerdem Elektrolyte und Vitamine enthält, ist das von FEKL entwickelte Aminofusin^{x)}. GRIEM und LANG erprobten Aminofusin an Kaninchen und erhielten bei 11-tägiger Infusion ohne sonstige Ernährung eine positive Stickstoffbilanz von +3,2 g bis +11,2 g, im Mittel +7,8 g. Bei der anschließenden histologischen Untersuchung von Herz, Lunge, Leber, Milz, Niere, Nebenniere und Körpermuskulatur fanden sie keine pathologisch-anatomischen Veränderungen. ERDMANN bestätigte nach seinen Versuchen an Kaninchen die Ergebnisse von GRIEM und LANG. BACHMANN, MENZEL, ERDMANN und HEINZE berichten über erfolgreiche Ernährung durch Dauerinfusion von Aminofusin bei Säuglingen. Einen 6 Monate alten Säugling mit Darmfistel konnte BACHMANN 23 Tage lang erfolgreich parenteral ernähren. Bei ERDMANN und HEINE betrug die Amino-Stickstoff-Retention von ernährungsgestörten Säuglingen 80,0 bis 96,7%, im Mittel 86,1 %.

Über Aminofusin-Infusion bei operierten Patienten berichtet aus unserer Klinik HENKEMEYER. Bei seinen Patienten betrug der Gehalt des α -Amino-Stickstoff am Gesamtstickstoff im 24-Stunden-Urin durchschnittlich 2,06 %, nach der Infusion von 1 Liter 5 %-igem Aminofusin 7,97 %. Die Retention von α -Amino-Stickstoff betrug durchschnittlich 92,91 %.

5) Die Dünnschichtchromatographie

Die Trennung der Aminosäuren im Urin war bis vor kurzem nur mit sehr aufwendigen oder kostspieligen Methoden möglich. Außerdem sind die Ergebnisse derartiger Untersuchungen sehr unterschiedlich und von der angewandten Methode abhängig.

x) Aminofusin = hergestellt von Fa. Pfrimmer, Erlangen

Erst der Entdeckung der Papierchromatographie, bzw. der Möglichkeit, mit ihrer Hilfe Aminosäuren in biologischen Medien zu trennen, ist es zu verdanken, daß auch in Klinik-Laboratorien routinemäßig mit erträglichem Zeit- und Materialaufwand derartige Untersuchungen durchgeführt werden können. Besser noch als die Papierchromatographie eignet sich schließlich die Dünnschichtchromatographie für die Trennung von Aminosäuren im Urin.

Bei der Dünnschichtchromatographie ist die Empfindlichkeit für Aminosäuren etwa 10 bis 100 mal größer als bei der Papierchromatographie; weiterhin bedeuten die kürzere Laufstrecke und die größere Steiggeschwindigkeit bei der Dünnschichtchromatographie eine 8 bis 10-fache Zeitersparnis gegenüber der Papierchromatographie.

Die Dünnschichtchromatographie stellt wie die Papierchromatographie eine Art Adsorptionschromatographie dar. Schon 1938 führten ISMATLOV und SHRATBER auf dünnen Glasplatten chromatographische Trennungen durch. Sie bestreuten Objektträger mit CaO , MgO , Al_2O_3 -Pulver und ließen das Lösungsmittel darauf tropfen. 1947 verbesserte WILLIAMS diese Methode, indem er eine zweite - mit einem Loch versehene - Glasplatte auf die erste legte und durch das Loch das Lösungsmittel zugab. MEINHARD und HALL ersetzten 1948 das Pulver durch einen Brei, den sie auf den Objektträger strichen.

KIRCHNER, MILLER und KELLER nahmen 1951 anstelle der Objektträger längere, schmale Glasplatten, die sie zuvor mit einer Siliciumoxydpaste als Adsorbens bestrichen und getrocknet hatten und dann in Reagensgläser stellten. Mit der handelsüblichen Kieselsäure können keine gleichmäßig dünne SiO_2 -Schichten hergestellt werden. Deshalb schlämmte STAHL die Kieselsäure auf, ließ sedimentieren und verwendete nur die obere Sedimentschicht. Zum Auftragen der Schicht auf Glas verwendete STAHL ein Spezialgerät. Es gelingt hiermit, beliebig dünne Schichten gleichmäßig und schnell aufzustreichen.

MUTSCHLER und ROCHELMEYER, sowie NÜRNBERG konnten auf diese Weise Aminosäuren in Auszügen von Pilzen, bzw. Eiweißhydrolysaten trennen.

II. Eigene Untersuchungen

1) Material

Unsere Untersuchungen wurden an gesunden Nichtschwangeren und an gesunden Schwangeren durchgeführt, die sich freiwillig zur Verfügung gestellt hatten. Das Lebensalter schwankte zwischen 20 und 50 Jahren, Das Körpergewicht zwischen 60 und 70 kg. Alle Versuchspersonen hatten eine durchschnittliche, normale Ernährung, größtenteils die gleiche Klinikkost.

Bei allen Versuchspersonen wurde während 24 Stunden der Urin unter Toluol gesammelt, einschließlich der Urinmengen, die bei Stuhlentleerung abgingen. Nur solche Urine wurden untersucht, bei denen es einwandfrei feststand, daß es auch wirklich die gesamte 24-Stunden-Menge war. Andernfalls wurde das Sammeln wiederholt oder auf die Ergebnisse dieser Versuchspersonen verzichtet. Um zu prüfen, ob es sich bei der gesammelten Urinmenge auch tatsächlich um die gesamte, in 24 Stunden ausgeschiedene Urinmenge handelte, wurde eine Kreatininbestimmung durchgeführt.

Der Urin wurde auf Eiweiß geprüft und erforderlichenfalls enteiweißt. Eine Entsalzung ist nicht notwendig. Nach Einengung durch Vakuumdestillation wurde der Gesamtstickstoff und der α - Amino-Stickstoff, letzterer nach der Methode von ANTENER, bestimmt. Außerdem wurde von jedem Urin eine Aminosäurentrennung mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie durchgeführt. Am zweiten Tag wurde 1 Liter 5 %-iges Aminofusin innerhalb 2 Stunden infundiert. Am Infusionstag, sowie am Tage nach der Infusion wurde der 24-Stunden-Urin in der angegebenen Weise gesammelt und untersucht.

2) Methodik

a) Arbeitsgang

Herstellung der Platten : 25 g Kieselgel - G (Merck) werden mit 50 ccm Sörensenpuffer angerührt. Sörensenpuffer : $0,2 \text{ mol Na}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O} = 71,636 \text{ g}$. $0,2 \text{ mol KH}_2\text{PO}_4 = 27,218 \text{ g}$, zu 1 Liter Wasser.

Diese Masse wird in ein Streichgerät (Fa. Desaga) gegossen und damit 20 x 20 cm große Platten in einer Schichtdicke von 250 μ bestrichen. Die Platten

bleiben über Nacht an der Luft zum Trocknen. Mittels Schablonen werden die Platten dann in Laufbahnen und Felder eingeteilt.

Auftragen : Das Auftragen der Substanz soll möglichst punktförmig geschehen. Aufgetragen wird mit einer Elphor-Pipette (0,01 ml) und die Auftragsflächen trocken geföhnt. Die optimale Auftragsmenge beträgt 0,002 ml, da diese Menge Urinextrakt bei einer Einengung des Tagesurins von 1 : 5 bis 1 : 8 nach unseren Erfahrungen gerade soviel Glykokoll enthält, daß die anderen umliegenden Aminosäuren nicht überdeckt werden. Richtet man die Auftragsmenge nach dem Gehalt an Kreatinin oder α - Amino-Stickstoff, lassen sich keine brauchbaren Vergleichsbilder erzielen.

Laufzeit 1. Dimension : In einen rechteckigen Glaszylinder, der zur besseren Equilibrierung mit Fließpapier ausgeschlagen wird, gibt man 150 ml Fließmittel, d.h. Aethanol - Wasser, 60 : 40. Nach ca. 1 Stunde werden die Glasplatten mit der aufgetragenen Lösung in die Glaskammern gebracht. Die Laufzeit beträgt etwa 90 Minuten, die Laufstrecke ca. 10 cm.

Trocknen : Bei 110 Grad Celsius wird im Trockenschrank 1/4 bis 1/2 Stunde getrocknet.

Laufzeit 2. Dimension : Nachdem die Platten abgekühlt sind, werden sie erneut in einen Glaszylinder gestellt, der als Fließmittel Aethanol-Ammoniak 77 : 23 enthält.

Anfärben : Nach erneutem Trocknen im Wärmeschrank und Erkalten werden die Platten mit dem Färbemittel gleichmäßig besprüht.

Färbemittel : Lösung I : 50 ml 0,2 %-ige Ninhydrinlösung wird in 96 %igen Alkohol gegeben und 10 ml AcOH sowie 2 ml Collidin hinzugegeben. Lösung II : 1 %-ige Kupfer- $(\text{NO}_3)_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ -Lösung in 96 %-igem Aethanol. Kurz vor Gebrauch werden die beiden Lösungen I und II im Verhältnis 50 : 30 gemischt.

Wenn man die Platten noch heiß besprüht, entwickeln sich einzelne Flecken schnell, aber die gesamte Platte bekommt eine blaue Färbung, und die einzelnen Flecken sind schlecht abgrenzbar. Das Trocknen nach dem Besprühen bei kalter Platte muß im Wärmeschrank gut kontrolliert werden und die Platten rechtzeitig herausgenommen werden. Föhnt man nach dem Besprühen, so erhält man klare Flecken und kann die einzelnen besser abgrenzen.

b) Bestimmung des α - Amino-Stickstoff nach ANTENER

Entfernung der Harnsäure : 10 bis 20 ml frisch filtrierter, eiweißfreier Urin werden mit 10 %-iger HCL auf einen p_{H} -Wert von 3 gebracht (Kontrolle mit Lyphanpapier Nr. 656, $p_{\text{H}} = 2,6$ bis $4,1$). Danach wird der Urin in einem Eis-Kochsalzgemisch eine Viertelstunde lang gekühlt, wobei die Harnsäure pulvrig ausfällt. Es ist auch möglich, den auf p_{H} 3 eingestellten Urin im Kühltank zu belassen und die Weiterverarbeitung am nächsten Tag vorzunehmen. Die ausgefallene Harnsäure wird durch Zentrifugieren bei 3 000 bis 4 000 U/min. entfernt, zur Sicherheit die Lösung nach anschließend filtriert.

Entfernung des Ammoniak : 1 ml des harnsäurefreien Filtrats bringt man in ein dickwandiges Spezialglas mit Schliffaufsatz, gibt einen Tropfen konz. NaOH zu und evakuiert mittels Wasserstrahlpumpe bei gleichzeitigem leichtem Erwärmen der kleinen Flüssigkeitsschicht am Boden des Gefäßes im Wasserbad. Zu starkes Schäumen kann durch Zusatz eines Tropfens Oktylalkohols verhindert werden. Man kann dem Schäumen auch vorbeugen, indem man beim Evakuieren das Glas in der Hand behält, es nur wenig in das Wasserbad eintaucht und bei Anzeichen von Schaumbildung das Glas sofort wieder aus dem warmen Wasserbad nimmt usw. Das Wasserbad soll nicht zu heiß sein (40 bis 60 Grad Celsius). Das Evakuieren soll solange fortgesetzt werden, bis die Lösung im Glas auf einen kleinen Tropfen eingeengt ist.

Herstellung der Verdünnung : Der eingeengte Inhalt des Glases wird mit destilliertem Wasser aufgenommen und quantitativ in einem 100 ml Meßzylinder überführt. Der Meßkolben wird auf 100 ml aufgefüllt, und damit ist die Ausgangslösung für die nun folgende α - Amino-Stickstoff-Bestimmung bereit.

5 ccm dieser Verdünnung werden in das Blutzuckergläschen mit Marke bei 10 ml gegeben und mit 0,05 ml Phenolphthaleinlösung versetzt. Häufig ist die Lösung schon alkalisch, dann muß mit verdünnter Hcl zuerst entfärbt und anschließend mit 0,05 n NaOH bis zur deutlichen Rotfärbung versetzt werden.

Hierauf fügt man 1 ml 2 %-ige Boraxlösung und 0,4 ml 0,5 %-ige Naphtochinonlösung zu, mischt gut und stellt das Gemisch für genau 3 Minuten in ein siedendes Wasserbad. Nach dem Erkaltenlassen in fließendem Wasser werden 1 ml Essigsäure-Na-Azetatlösung zugesetzt, darauf 1 ml Na-Thiosulfatlösung zugegeben, gut gemischt und nun mit Aqua dest. auf 10 ml aufgefüllt und die Farbintensität der Lösung im Elko mit Filter S 50 abgelesen.

Aminosäurestandardlösung : Sie enthält 0,1 mg α - Amino-Stickstoff pro ml. Glykokoll und Prolin werden über konzentrierter Schwefelsäure im Vakuum getrocknet.

Genaue Einwaage : 187,8 mg Prolin, 412,8 mg Glykokoll.

Diese Mengen Glykokoll und Prolin werden in 1 l 0,07 n HCl gelöst, der 0,2 n Natriumbenzoat als Stabilisator beigemischt ist. Die Gebrauchslösung enthält im ml 0,004 mg α - Amino-Stickstoff und wird durch Verdünnung von 4 ml Stammlösung auf 100 ml hergestellt.

Berechnung : In 5 ml Ausgangslösung (Verdünnung) befinden sich 0,05 ml Urin. Der im Fotometer abgelesene Durchlässigkeitswert beträgt z.B. 78, was einem α - Amino - Stickstoffgehalt auf der Standardkurve von z.B. 11,5 Gamma entspricht. Dieser Wert muß noch mit 2000 multipliziert werden, und man erhält die Menge α - Amino-Stickstoff in mg pro 100 ml Urin. Nun erfolgt noch die Umrechnung auf die gesamte Harnmenge, die für die Bestimmung zur Verfügung stand.

c) Kreatininbestimmung

Prinzip : Kreatinin gibt mit Pikrinsäure in Gegenwart von Natronlauge eine braunrote Farbe (= Jaffésche Reaktion). Der Urin wird, sofern er trüb ist, zentrifugiert. Aceton, Acetessigsäure, H_2S oder größere Mengen Eiweiß müssen entfernt werden.

Ausführung : In einen 100 ml Meßkolben gibt man 1 ml klaren Urin. Dazu 20 ml kaltgesättigte Pikrinsäure und 1,5 ml 10 %-ige NaOH. Das Ganze wird gut umgeschüttelt und dann läßt man es 10 Minuten stehen. Nachdem man mit Aqua dest. auf 100 ml aufgefüllt ist, wird nochmals gut gemischt und nach 5 Minuten mit Filter S 53 gegen H_2O im Elko abgelesen.

Berechnung : $c \cdot 3 \cdot 260 \times k \cdot 3 \text{ mg\% Kreatinin}$

260 = Eichfaktor, k = abgelesener Extinktionswert.

Herstellung der kaltgesättigten Pikrinsäure : 1,2 g reinste Pikrinsäure werden in 100 ml Wasser in Hitze gelöst. 10 ml dieser Lösung dürfen nach Zusatz von 1 ml 10 %-iger NaOH und Auffüllen auf 25 ml im Verlauf von 15 Minuten keine Absorption für das Filter S 53 ergeben. Nötigenfalls ist die Pikrinsäure aus Benzol umzukristallisieren und im Vakuum zu trocknen.

d) α - Stickstoffbestimmung nach KJELDAHL :

1 ml klarer Urin wird 1 : 20 verdünnt, davon 10 ml und 2 ml Schwefelsäure verascht. Bei der Destillation wird 5 ml 3 %-ige Borsäure vorgelegt. Man titriert mit $n/100 \text{ H}_2\text{SO}_4$.

Berechnung :
$$\frac{\text{titrierte Menge} \times 0,14 \times 2 \times \text{Tagesmenge}}{1000} = \text{g N Tagesmenge}$$

3) Untersuchungen zur Erprobung der Dünnschichtchromatographie

Die Trennung der Aminosäuren wurde mit der Dünnschichtchromatographie durchgeführt. Um eine möglichst gute Trennung zu erzielen, waren verschiedene methodische Voruntersuchungen notwendig.

Untersuchungen mit und ohne Pufferung :

a) Ohne Puffer (mit Wasser angemacht)

Aktiviert, 24 Std. Exsikkator, 1 Std. lufttrocknen.

Nicht aktiviert, 3 Std. lufttrocknen.

Nicht aktiviert, 1/2 Std. lufttrocknen.

Ergebnis : Alle Platten zeigten ganz verschwommene Streifen und keine brauchbare Trennung der Aminosäuren.

Glykokoll, ebenso andere einzeln aufgetragene Aminosäuren zeigten eine viel größere, aber geschwänzte Laufstrecke.

b) Mit Puffer :

Aktiviert, 1/2 Std. lufttrocknen.

Aktiviert, 18 Std. im Exsikkator, 1 Std. lufttrocknen.

Nicht aktiviert, 1/2 Std. lufttrocknen.

Ergebnis : Alle Platten zeigten gute Trennung der Aminosäuren, allerdings auf verschiedenen Platten stark unterschiedliche R_F -Werte für eine Aminosäure.

Erprobung verschiedener Fließmittel :

a) 1. Dimension : N-Butanol - Eisessig - Wasser 60 : 20 : 20

2. Dimension : Phenol - Wasser 75 : 75

Ergebnis : Bei 14 aufgetragenen verschiedenen Aminosäuren zeigte sich kaum eine Trennung.

- b) 1. Dimension : Aethanol - Wasser 60 : 60
 2. Dimension : N-Propanol - Wasser 64 : 36
Ergebnis : Keine deutliche Trennung.
- c) 1. Dimension : Aethanol - Wasser 60 : 40
 2. Dimension : Aethanol - Ammoniak 77 : 23
Ergebnis : Hiermit wurde die bestmögliche Trennung erzielt und deshalb auch mit diesem Fließmittel weitergearbeitet.

Erprobung der Färbemittel :

- a) Ninhydrin 0,2 bis 0,3 g werden in 95 ml Aethanol gelöst und der Lösung 5 ml Collidin zugesetzt.
- b) Ninhydringemisch, modifiziert nach Moffat und Lytle, beschrieben von BRENNER und NIEDERWIESER;
 Lösung I : 50 ml 0,2 %-ige Ninhydrinlösung in 96 %-igem Alkohol plus 10 ml AcOH plus 2 ml Collidin.
 Lösung II : 1 %-ige Kupfer-(NO₃)₂ × 3 H₂O - Lösung in 96 %-igem Aethanol.
 Erst kurz vor Gebrauch wird die Lösung I mit Lösung II im Verhältnis 50 : 3 gemischt.
Ergebnis : Beide Färbemittel bringen gute, aber je Aminosäure verschiedene Farbkomplexe.

Untersuchung der R_F-Werte :

Die Aminosäuren ~~paare~~ Glykokoll und Serin, Alanin und Taurin und Threonin, Tryptophan und Methionin und Tyrosin liegen sehr dicht beieinander, so daß eine Identifizierung sehr schlecht möglich ist. Histidin, Lysin und Glykokoll sind gut zu identifizieren.

Untersuchung zur Identifizierung nach Farbe, Größe (ausgezählt) bei verschiedenen Aminosäuren bei gleicher Auftragsmenge :

Aufgetragen wurde 0,002 ml Urinextrakt und jeweils eine Aminosäure dazugegeben. Im Urin erschienen durchschnittlich 5 Flecken. Beim Vergleich der Flecken mit denen der aufgetragenen Aminosäuren ließen sich anhand der Übereinstimmung in Lage und Farbe folgende Aminosäuren identifizieren :

Lysin
 Histidin
 Glykokoll
 Tyrosin

Folgende Aminosäuren konnten nicht mit Sicherheit identifiziert werden, da ihre Flecken in Farbe und Lage nahezu übereinstimmten :

Asparaginsäure (grün)	Valin
Serin	Methionin
Threonin	Leucin
Prolin (gelb)	Tryptophan
Alanin	
Glutaminsäure	

Bei der zweidimensionalen Auftrennung traten öfters drei Flecken auf, die mit den zur Verfügung stehenden Testsubstanzen nicht identifiziert werden konnten. Der größte von ihnen war weiß und lag in Höhe von Tyrosin und Methionin. Da der Verdacht nahelag, daß es sich um Harnstoff handelte, wurden Versuche gemacht mit Platten, auf die außer Urin zusätzlich Harnstoff aufgetragen wurde. Hierbei traten Flecke von derselben Lage und Farbe wie die Flecke, die keiner der Aminosäuren-Testsubstanz entsprachen, auf.

Untersuchungen über das Verhältnis Fleckengröße-Konzentration :

Bei der Papierchromatographie ist die Größe des Flecks dem Logarithmus der Konzentration des gelösten Stoffes proportional. Bei der Dünnschichtchromatographie wurde dagegen innerhalb bestimmter Konzentrationswerte bei 5 verschiedenen Aminosäuren eine *d i r e k t e* Abhängigkeit gefunden. Diese Feststellung kann jedoch nicht ohne weiteres als absolut sicher angesehen werden, denn andererseits war bei gleicher Auftragsmenge die Größe der Flecken immer verschieden.

Versuche zur quantitativen Bestimmung einzelner Aminosäuren :

Methode : Kolorimetrische Bestimmung einzelner Aminosäuren :
 Mit Ninhydrin nach Moor und Stein (Hinsberg-Lang, S.427). Verschiedene Mengen von Alanin werden aufgetragen, laufengelassen und gefärbt. Der Fleck wurde abgeschabt und mit 10 ml wäßrig-gesättigtem Butylalkohol (7,4 ml Wasser + 100 ml Butanol) im Zentrifugenglas ausgeschüttelt und scharf zentrifugiert. 1 ml der überstehenden Flüssigkeit wird mit 10 ml Nin-

hydrinreagens versetzt. Als Leerwert wird den 10 ml Ninhydrinreagens 1 ml Aqua dest. zugegeben. Man liest Haupt- gegen Leerwert ab. Schichtdicke 1 cm, Filter S 56. Die Extinktionswerte sind dabei sehr niedrig und bei verschiedenen Auftragsmengen läßt sich *keine* Relation feststellen, so daß quantitative Bestimmungen mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie nur innerhalb eines bestimmten Konzentrationsgefälles möglich sind.

III. Ergebnisse

Eine Zusammenstellung der einzelnen gefundenen Werte des Gesamt-Stickstoff, des α - Amino-Stickstoff und des $\%$ -Gehaltes des α - Amino-Stickstoff am Gesamt-Stickstoff bei Nichtschwangeren und Schwangeren ohne Infusion sowie bei Nichtschwangeren und Schwangeren mit Infusion von Aminosäuren ergeben die Tabellen II - V, eine Gegenüberstellung findet sich auf Tabelle VI.

Bei 17 untersuchten Nichtschwangeren wurden in der Hauptsache folgende Aminosäuren ausgeschieden :

Glykokoll
Histidin
Alanin
Tyrosin
Lysin

außerdem noch ganz schwach zwei nicht identifizierbare Aminosäuren.

Im Durchschnitt betrug die Ausscheidung an α - Amino-Stickstoff bei 17 Nichtschwangeren im 24-Stunden-Urin 142, 31 mg, der Gehalt des α - Amino-Stickstoff am Gesamt-Stickstoff betrug im Durchschnitt 1, 91 $\%$.

Bei den Schwangeren dagegen war die Ausscheidung des α - Amino-Stickstoff, wie zu erwarten war, erheblich höher. Bei 26 untersuchten Schwangeren wurden im Durchschnitt 263, 6 mg ausgeschieden. Der Gesamt-Stickstoff war 8, 215 g, der α - Amino-Stickstoff-Gehalt vom Gesamt-Stickstoff 3, 2 $\%$. Im einzelnen wurden folgende Aminosäuren ausgeschieden :

Untersuchung von α - Amino-Stickstoff und Gesamt-Stickstoff im Urin
von Normal-Personen

Name	Tages- menge	Kreatinin Tagesmenge	Gesamt-N Tagesmenge	α -Amino-N Tagesmenge	%-Gehalt von α -Amino-N am Gesamt-N
	ml	g	g	mg	%
Scho., S.	650	1,436	7,280	117,00	1,6
Rae., H.	1150	1,256	8,140	179,40	2,2
Ke., J.	900	1,060	6,300	126,00	2,0
Wa., A.	1240	1,080	9,240	148,80	1,6
Ei., G.	920	1,100	8,240	128,00	1,6
Er., E.	1000	1,170	8,136	132,20	1,7
Ka., G.	900	0,936	8,416	144,00	1,7
Schm., A.	1100	1,573	7,120	154,00	2,0
Schw., L.	700	1,201	3,750	86,24	2,3
Se., M.	880	1,098	4,780	91,50	1,9
Grö., R.	1400	1,400	10,466	156,80	1,5
Schä., K.	650	1,022	8,203	96,20	1,8
Bau., E.	1200	1,042	7,291	211,20	2,7
Sa., S.	400	1,371	8,780	107,20	1,2
Gu., A.	1600	1,272	6,272	179,20	2,8
Schol., U.	1000	1,170	8,090	160,00	2,0
Mei., I.	800	1,310	10,430	201,60	1,9
Durchschnitt:			7,737	142,31	1,91

Tab. II

Untersuchung von α - Amino-Stickstoff und Gesamt-Stickstoff im Urin von Schwangeren.

Name		mens Tages- menge	Kreatinin Tagesmenge	Gesamt-N Tagesmenge	α -Amino-N Tagesmen- ge	%-Gehalt von α - Amino-N am Ge- samt-N
		ml	g	g	mg	%
Ke., R.	X	2080	0,865	8,399	241,28	3
Str., D.	VI	1400	1,292	6,860	263,20	3,8
Ra., A.	X	1650	1,587	9,187	310,00	3,3
Schw., I.	VIII	2000	1,480	12,512	248,00	2,0
Ma., H.	VI	1500	0,975	7,308	210,00	2,6
Ku., E.	VII	1000	0,868	4,368	192,00	2,6
Da., E.	VIII	2200	1,144	9,116	404,80	4,5
Gä., A.	VIII	2100	1,446	13,440	252,00	1,8
Ge., E.	IX	1500	0,911	10,647	300,00	2,8
Ga., G.	IX	1300	1,020	6,552	270,00	4,1
Ha., G.	IX	1650	0,830	8,316	264,00	3,2
Wo., I.	IX	650	1,380	7,720	114,10	1,5
Tho., M.	IX	1100	1,120	7,550	160,60	2,1
Fa., H.	IV	1100	1,087	7,130	184,60	2,7
Vo., L.	IX	1500	1,131	11,463	546,00	4,7
Kö., T.	IX	620	0,814	7,586	126,00	1,6
Ke., A.	IX	1400	0,889	5,449	158,40	2,9
Br., L.	IX	720	0,927	7,781	250,56	3,2
As., W.	VIII	710	0,819	4,850	184,60	3,8
Sta., E.	IX	1200	1,216	7,627	249,60	3,3
Schw., L.	X	2200	1,464	11,950	589,60	4,9
La., W.	X	1200	0,777	4,536	220,80	4,9
Schü., E.	IX	460	0,820	6,311	167,44	2,7
Mö., D.	IX	1000	1,586	10,500	392,00	3,7
Ho., K.	IX	800	0,810	6,270	192,00	3,3
Ru., K.	VII	1400	1,295	10,270	364,00	3,6
Im Durchschnitt				8,219	263,60	3,17

Tab. III

Untersuchung von α -Amino-Stickstoff und Gesamt-Stickstoff im Urin von Normal-Personen mit Infusion von 5 %-igem Aminofusin.

Name	Tages- menge	Kreatinin Tagesmen- ge	Gesamt-N Tages- menge	α -Amino-N Tagesmenge	%-Gehalt von α -Amino-N am Gesamt-N
	ml	g	g	mg	%
He., M.	420	0,819	4,398	64,68	1,5 Vortag
	910	1,419	9,890	589,68	6,0 Infusionstag
	520	0,813	5,038	187,20	3,7 Nachttag
Se., M.	880	1,098	4,780	98,50	1,9 Vortag
	800	1,248	7,358	316,80	4,3 Infusionstag
	730	1,036	7,025	110,90	1,6 Nachttag
Pl., G.	400	0,728	4,872	83,20	1,7 Vortag
	520	0,919	5,460	349,40	6,3 Infusionstag
	900	1,612	10,584	284,40	2,6 Nachttag
Schä., K.	650	1,023	8,203	96,20	1,2 Vortag
	450	0,842	6,113	225,00	3,7 Infusionstag
	1200	0,998	7,560	120,00	1,6 Nachttag
Bau., E.	1200	1,042	7,291	211,20	2,7 Vortag
	2000	1,092	9,408	624,00	6,6 Infusionstag
	1000	1,222	9,749	280,00	2,9 Nachttag
Sa., S.	400	1,371	8,780	107,20	1,2 Vortag
	460	1,482	8,037	298,10	3,6 Infusionstag
	1000	1,316	9,240	192,00	2,1 Nachttag
Gu., A.	1600	1,272	6,272	179,20	2,9 Vortag
	1400	0,983	6,821	336,00	5,0 Infusionstag
	1350	0,801	7,860	213,00	2,7 Nachttag
Scho., U.	1000	1,170	8,090	160,00	2,0 Vortag
	900	0,995	8,060	482,40	6,0 Infusionstag
	800	1,123	6,970	182,40	2,6 Nachttag
Mei., I.	800	1,380	10,430	210,40	1,9 Vortag
	900	0,954	8,440	243,20	2,8 Infusionstag
	500	1,080	6,660	116,00	1,7 Nachttag
Ei., G.	900	1,287	5,569	122,40	1,9 Vortag
	900	1,380	8,064	518,40	6,4 Infusionstag
	1000	1,118	7,280	108,00	1,5 Nachttag
Durchschnitt			7,143	139,17	1,94
			7,765	398,30	5,07
			7,796	179,39	2,31

Tab VI

Untersuchung von α -Amino-Stickstoff und Gesamt-Stickstoff bei Infusion
von 5 %-igem Aminofusin bei Schwangeren.

Name	Tages- menge ml	Kreatinin Tages- menge g	Gesamt-N Tages- menge g	α -Amino-N Tages- menge mg	%-Gehalt α -Amino-N am Gesamt-N %
Ha., G.	1650	0, 83	8, 316	264, 0	3, 2 Vortag
	1550	0, 934	9, 982	446, 0	4, 5 Infusionstag
	700	0, 604	3, 920	221, 0	5, 7 Nachttag
Wo., I.	650	1, 380	7, 720	114, 1	1, 5 Vortag
	500	0, 910	6, 860	188, 0	2, 8 Infusionstag
	350	0, 728	5, 270	96, 6	3, 3 Nachttag
Tho., M.	1100	1, 120	7, 550	160, 6	2, 1 Vortag
	1300	0, 913	10, 730	624, 0	5, 8 Infusionstag
	750	1, 014	6, 090	198, 0	3, 3 Nachttag
Sta., E.	1200	1, 217	7, 627	249, 6	3, 3 Vortag
	1300	0, 987	7, 644	530, 4	7, 0 Infusionstag
	600	0, 758	4, 949	165, 6	3, 4 Nachttag
Sy., A.	450	0, 780	5, 518	172, 2	3, 1 Vortag
	700	0, 873	7, 781	198, 7	2, 6 Infusionstag
	720	0, 777	7, 781	198, 7	2, 6 Nachttag
Ni., G	800	1, 261	7, 347	198, 4	2, 7 Vortag
	2000	1, 113	7, 616	412, 0	5, 4 Infusionstag
	1450	1, 621	14, 291	435, 0	3, 0 Nachttag
Kö., Ch.	620	0, 814	7, 586	124, 0	1, 6 Vortag
	1100	0, 927	7, 792	572, 0	7, 3 Infusionstag
	800	1, 162	6, 432	128, 0	2, 0 Nachttag
Ass., W.	710	0, 819	4, 850	184, 6	3, 8 Vortag
	1500	1, 150	6, 854	462, 0	6, 8 Infusionstag
	1000	1, 209	8, 008	376, 0	4, 6 Nachttag
Schw., L.	2200	1, 464	11, 950	589, 6	4, 9 Vortag
	2100	1, 016	10, 584	862, 2	8, 2 Infusionstag
	2000	1, 144	11, 480	480, 0	4, 1 Nachttag
La., W.	1200	0, 777	4, 536	220, 8	4, 9 Vortag
	2000	1, 508	8, 624	680, 0	7, 9 Infusionstag
	1400	1, 255	5, 119	285, 0	5, 5 Nachttag
Schü., E.	460	0, 820	6, 311	167, 4	2, 6 Vortag
	750	0, 840	7, 602	390, 0	5, 1 Infusionstag
	500	0, 810	6, 110	174, 0	2, 8 Nachttag
Nö., D.	1000	1, 586	10, 500	392, 0	3, 7 Vortag
	900	1, 053	11, 090	705, 6	6, 4 Infusionstag
	1000	1, 266	12, 220	268, 0	2, 2 Nachttag
Ho., K.	800	0, 810	6, 270	192, 0	3, 3 Vortag
	800	0, 967	9, 070	480, 0	5, 3 Infusionstag
	700	1, 183	7, 938	204, 4	2, 6 Nachttag
Ru., K.	1400	1, 295	10, 270	364, 0	3, 6 Vortag
	1500	1, 115	13, 860	600, 0	4, 3 Infusionstag
	1700	1, 838	11, 040	428, 4	3, 8 Nachttag
Durchschnitt			7, 589	242, 3	3, 2 Vortag
			9, 016	520, 2	5, 8 Infusionstag
			7, 000	261, 3	3, 5 Nachttag

Untersuchung von α - Amino-Stickstoff und Gesamt-Stickstoff

	Gesamt-N	α -Amino-N	%-Gehalt von α -Amino-N am Gesamt-N
	g	mg	%
a) 17 Normalpers.	7,74	142,31	1,91
b) 26 Schwangeren	8,22	263,60	3,2
bei Infusion von 5 %-igem Aminofusin			
a) 10 Normalpers.	7,14	139,17	1,94 Vortag
	7,77	398,30	5,07 Infusionstag
	7,80	179,39	2,31 Nachtag
b) 14 Schwangeren	7,59	242,37	3,16 Vortag
	9,02	520,16	5,07 Infusionstag
	7,90	261,33	3,79 Nachtag

Gehalt an α -Amino-N in 5 %-igem Aminofusin = 7,2 g/Liter

Tab. VI

Histidin
 Glykokoll
 Alanin
 Tyrosin
 Lysin

außerdem Serin oder Taurin in geringerer Menge und einige nicht sicher zu identifizierende Aminosäuren, darunter Leucin und Phenylalanin.

Nach der Infusion finden sich außer diesen Aminosäuren zusätzlich Methionin und Tryptophan im Urin; die Ausscheidung von Histidin und Glykokoll ist mengenmäßig auffällig vermehrt. Der Gesamt-Stickstoff war bei den Nichtschwangeren nach der Infusion auf 7,8 angestiegen, der α -Amino-Stickstoff auf 398,30 mg und der Gehalt an α -Amino-Stickstoff auf 5,07 %. Auch bei den Schwangeren lagen nach der Infusion die Werte alle höher. Sie schieden in größerer Menge Glykokoll, Alanin, Histidin, Tyrosin und Lysin aus. Der α -Amino-Stickstoff betrug bei 14 Schwangeren nach der Infusion 520,16 mg, der Gesamt-Stickstoff 9,016 g und der Prozentgehalt des α -Amino-Stickstoff am Gesamt-Stickstoff 5,79 %.

IV. Diskussion

Aus unseren Untersuchungen lassen sich zunächst folgende Feststellungen treffen :

- 1) Gesunde Schwangere des letzten Trimenon scheiden mehr Gesamt-Stickstoff und mehr α -Amino-Stickstoff aus als Nichtschwangere. Die Mittelwerte seien hier nochmals gegenübergestellt :

	Gesamt-N g	α -Amino-N mg	%
Normalpersonen	7,74	142,31	1,91
Gravide	8,22	263,60	3,18

- 2) Bestimmt man die gleichen Werte innerhalb von 24 Stunden nach Infusion von 500 ml eines 5 %-igen Aminosäuregemisches, so ergibt sich

	Gesamt-N g	α -Amino-N mg	%
Normalpersonen	7,77	398,30	5,07
Gravide	9,02	520,16	5,79

Für den Mechanismus der Aminoacidurie heißt das : Nach Zufuhr von Aminosäuren kommt es zu einer Erhöhung des Aminosäuren-Plasmaspiegels. In den Glomerula muß aber die vollständige Filtration der im Plasma vorhandenen Aminosäuren folgen. Die Menge der im Glomerulumfiltrat erscheinenden Aminosäuren ist also abhängig

- 1) von der Höhe der Aminosäurenkonzentration im Plasma und
- 2) von der glomerulären Durchblutungsrate.

Die im Glomerulumfiltrat erscheinenden Aminosäuren werden in den Tubuli wieder rückresorbiert und zwar bei normaler Aminosäuren-Plasmakonzentration zu rund 98 %. Bei erhöhter Plasmakonzentration, wie sie nach intravenöser Zufuhr von Aminosäuren auftritt, erscheint diese größere Aminosäurenmenge dann im Glomerulumfiltrat, d. h. es werden an die Rückresorptionsfähigkeit der Tubuli erhöhte Anforderungen gestellt. Die absolute Menge der rückresorbierten Aminosäuren nimmt zu, während das prozentuale Verhältnis - Glomerulumfiltrat : rückresorbierte Aminosäurenmenge, das normalerweise 98 % beträgt - abnimmt, die Rückresorption also kleiner wird als 98 %. Die demnach größere Menge rückresorbierter Aminosäuren wird ausgeschieden und erscheint im Harn.

Bei den Schwangeren ist jedoch zu bemerken, daß der α -Amino-Stickstoff im Blut etwa um 1,5 mg% niedriger liegt als bei Nichtgraviden. Das Angebot an die Niere ist also geringer als bei den Nichtschwangeren. Da aber trotzdem vermehrt Aminosäuren ausgeschieden werden, muß die Erniedrigung des Angebots in gewissem Umfang durch eine erhöhte glomeruläre Durchblutungsrate wieder ausgeglichen werden. Die Ursache für die Hyperaminoacidurie während der Gravidität könnte demnach eine Vergrößerung der Glomerularfiltration sein, die wiederum durch eine erhöhte glomeruläre Durchblutungsrate zustande kommt. Als Ursache kommt weiterhin der veränderte Stoffwech-

sel in Betracht, speziell der gesteigerte Eiweißkonsum und die parallellau-
fende Stickstoffretention.

Bekannt ist, daß durch Einwirkung von Nebennierenrindenhormonen die
Glomerularfiltration beeinflußt wird. Hydrocortison führt zwar zu einem
Absinken der Aminosäuren-Plasmakonzentration und zu einer Erhöhung der
Aminosäurenkonzentration im Urin (SOUPART). Während der Gravidität
sind jedoch die Nebennierenrindenhormone **n i c h t** erhöht.

Ein Hinweis auf die Steuerung durch Progesteron und nicht durch Cortison
gibt die Beobachtung von SOUPART, daß bei Nichtschwangeren die ma-
ximale Histidinausscheidung während der lutealen Zyklusphase erfolgt.
Die nach der Zufuhr von Aminosäuregemischen beobachtete verstärkte
Ausscheidung von Glykokoll, Histidin, Methionin und Tryptophan findet
folgende Erklärung :

Die Aminosäuren im Glomerulumfiltrat werden, wie bereits ausgeführt,
zu 98 % in den Tubuli rückresorbiert. Dies gilt jedoch nur für die Summe
aller Aminosäuren zusammen, während für die einzelnen Aminosäuren
große Unterschiede bezüglich ihrer Rückresorptionsmöglichkeit bestehen.
So fanden DOOLAN und Mitarbeiter, daß bestimmte Aminosäuren auch
bei hohen Plasmakonzentrationen sehr gut rückresorbiert werden, während
andere Aminosäuren bei niedriger Plasmakonzentration gut und bei stei-
gender Plasmakonzentration zunehmend schlechter rückresorbiert werden.
Zu diesen Aminosäuren, die nur bei niedriger Plasmakonzentration gut
rückresorbiert werden und umso schlechter, je höher ihre Konzentration
im Plasma ansteigt, gehören Histidin, Tyrosin, Threonin, Cystin, Serin
und Glutamin. Vom Histidin ist bekannt, daß es bei zusätzlicher Zufuhr
in relativ großer Konzentration wieder im Urin erscheint. Auch außerhalb
der Gravidität fällt bei reiner Eiweißnahrung unter den Aminosäuren im
Urin besonders die hohe Konzentration von Histidin auf (HUISMAN). Ganz
besonders schlecht reabsorbiert wird Glykokoll, wenn es in höherer Konzen-
tration im Plasma erscheint. Außerdem konnte DOOLAN und Mitarb. zei-
gen, daß die Rückresorption von Histidin, Tyrosin, Threonin, Cystin, Se-
rin und Glutamin deutlich gehemmt wird durch eine erhöhte Glykokollkon-
zentration im Plasma.

Bei Methionin und Tryptophan scheinen die Angaben von DOOLAN und
Mitarbeiter nicht zu stimmen. Danach sollen diese beiden Aminosäuren
am besten reabsorbiert werden, auch bei hohen Plasmakonzentrationen.

Sie werden wahrscheinlich in der Menge, in der sie nach zusätzlicher Zufuhr auftreten, durch ihren komplizierteren chemischen Bau für ihren Um- oder Abbau zu große Ansprüche an den Stoffwechsel stellen und deshalb in größerer Konzentration als die übrigen Aminosäuren von der Leber und den anderen Organen an das Plasma weitergegeben.

Die hohen Retentionswerte, die gefunden wurden, lassen feststellen, daß Aminofusion auch bei den Schwangeren als parenterale Eiweißnahrung gute Dienste leistet. Außerdem macht der Zusatz von Sorbit es besonders in der Geburtshilfe wertvoll, da wie bereits oben erwähnt, in der Plazenta die Glukose zuerst in Sorbit umgewandelt wird und dann in der foetalen Leber wieder zu Fruktose aufgebaut wird.

Zusammenfassung

Nach einer Literaturübersicht über die bisherigen Untersuchungen über die physiologische Aminosäuren-Ausscheidung im Urin, die Ausscheidung bei Krankheiten und während der Gravidität folgen die Ergebnisse eigener Untersuchungen.

Zur Untersuchung der Urinproben wurde die Dünnschichtchromatographie angewandt. In Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur wurde bei 17 Nichtschwangeren von mittlerem Lebensalter und Gewicht eine Ausscheidung von durchschnittlich 142 mg α -Amino-Stickstoff im 24-Stunden-Urin gefunden. Bei 26 Schwangeren war die Ausscheidung auf 263,6 mg angestiegen. An einzelnen Aminosäuren wurden von den Nichtschwangeren hauptsächlich Glykokoll, Alanin, Tyrosin, Lysin u. a. ausgeschieden. Nach Infusion eines Aminosäurengemisches, Aminofusin, war bei den Nichtschwangeren die Ausscheidung auf 398,29 mg angestiegen, bei den Schwangeren auf 520,16 mg. An einzelnen Aminosäuren waren bei den Schwangeren nach der Infusion Histidin und Glykokoll auffällig vermehrt, was durch ihren niedrigen T_m-Wert bedingt ist. Außerdem scheint das Glomerularfilter für Histidin während der Schwangerschaft verstärkt durchlässig zu sein. Die Ursache der physiologischen Hyperaminiacidurie während der Gravidität könnte in einer Erhöhung der Glomerularfiltration liegen. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß die Hyperaminoacidurie in der Schwangerschaft ihre Ursache im Stoffwechselgeschehen und nicht in der Niere hat.

Auf die gute Verträglichkeit und Anwendungsmöglichkeit des Aminofusin in der Geburtshilfe wird hingewiesen, da das dem Aminosäuregemisch zugesetzte Kohlehydrat Sorbit auch schon vom foetalen Organismus energetisch abgebaut werden kann.

Verzeichnis des Schrifttums

- 1) ANTENER, I. : Die kolorimetrische Bestimmung der Aminoacidurie. Schweiz. med. Wschr. 83, 425 (1953)
- 2) BERGER, H.: Physiologische Grundlagen des Aminosäurestoffwechsels und ihre Bedeutung für die Therapie. Schweiz. med. Wschr. 83, 761 (1953)
- 3) BERGER, H. : Aminoacidurie und Hyperaminoacidurie. S. Karger, Basel (1959)
- 4) BERGER, H.: Die Amino-Stickstoffausscheidung im Harn in Abhängigkeit von Lebensalter, Ann.paediatr., Basel 186, 338 (1956)
- 5) BERGER, H. und ANTENER, I.: Der Einfluß des Eiweißgehalts der Nahrung auf die Ausscheidung von freiem α -Amino-Stickstoff im Harn als Maß der Aminoacidurie. Internat. Zschr. Vitaminforsch., Bern, 28, 17 (1957)
- 6) BICKEL, H.: Neuere Erkenntnisse zur hepatocerebralen Degeneration (Wilson'sche Krankheit). Moderne Probleme der Pädiatrie 3, 215 (Karger, Basel-New York 1958)
- 7) BERGER, H., WAVRE, D., BUCHNER, H., SCHEIDEGGER, S., HESS, R., LINDLAR, F. und BERNHARD, K.: Familiäre kongenitale Lebercirrhose und Nierenmißbildung bei Cholesterinspeicherkrankheit. Schweiz. med. Wschr. 87, 1439 (1957).
- 8) BACHMANN, K.D.: Zur Frage der parenteralen Flüssigkeitstherapie. Therap. Gegenw., 99, 3, 97-106 (1960)
- 9) CHILDS, B.: Urinary excretion of free α -Aminoacids Nitrogen by normal Infants and Children. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y. 81, 225 (1952)
- 10) DENT, C.E.: The renal Amino-Aciduria. Exper. Med. N. Y. 12, 229 (1954)
- 11) ERDMANN, G.: Zur Nierenverträglichkeit parenteral verabreichter Sorbitlösungen. Klin. Wschr. 38, 19, 1002/03 (1960)

- 12) ERDMANN, G. und HEINE, W.: α -Amino-Stickstoff-Bilanz bei der Aminofusin-Behandlung schwerer akuter Ernährungsstörungen im Säuglingsalter.
Klin. Wschr. 38, 19, 1001/02 (1960)
- 13) GRIEM, W. und LANG, K.: Versuche zur parenteralen Ernährung mit Aminosäuren-Sorbit-Lösungen.
Klin. Wschr. 38, 336/7 (1960)
- 14) GRIEM, W. und LANG, K.: Ein Beitrag zur parenteralen Ernährung mit Aminosäuren-Sorbit-Lösungen.
Klin. Wschr. 38, 951 (1960)
- 15) HUISMAN, T.H.: L'èlimination des acides aminés chez des enfants normaux d'âges différents.
Arch. franc. pédiatr. 14, 166 (1957)
- 16) HALPERN, M.: Zur Frage der Stickstoffverteilung im Harn in pathologischen Zuständen.
Zbl. klin. Med. 50, 355 (1903)
- 17) IGNATOWSKI, A.: Über das Vorkommen von Aminosäuren im Harn, vorzugsweise bei Gicht.
Zschr. physiol. Chem. 42 371 (1904)
- 18) ISMATLOV, N.A. und SHRATBER, M.S., Farmatcija 1938, Nr. 3, 1
- 19) V. JAKSCH, R.: Über die Verteilung der stickstoffhaltigen Substanzen im Harn des kranken Menschen.
Zbl. klin. Med. 47, 1 (1902) und 50, 167 (1903)
- 20) KATZ, E.J. and HASTERLIK, R.J.: Amino-aciduria following total body irradiation in human beings.
J. Laborat. Clin. Med., S. Luis, 44, 816 (1954)
- 21) KIRCHNER, I.G., MILLER, J.M. und KELLER, G.J.: An. Chem. 23, 420 (1953)
- 22) KNAUFF, H.G., DIETERLE, P. und ZICKGRAF, H.: Quantitative Bestimmung von 21 freien Plasma Aminosäuren bei gesunden Versuchspersonen, Bd. 316 (1959)
- 23) LEVI, L. e. LO BIANCO, S.: L'aminoacidemia e l'aminoaciduria nella Malattia nefrosica. Studio eseguito mediante cromatografia su carta. Medicina, Parma 5, 681 (1955)

- 24) MARTIN, E., MOGHISSI, K., DE WATTEVILLE, H. et SCHEIDEGGER, J.J.: Métabolisme des acides amines pendant la grossesse et son appréciation par la chromatographie sur papier.
Exper. Med. N.Y. 12, 252 (1954)
- 25) MEINHARD, I.E. und HALL, N.F.: An Chem. 21, 185 (1948)
- 26) MENZEL, K.: Die i.v. Verabreichung von Aminosäuregemischen (Aminofusin) bei versch. Krankheitszuständen im Kindesalter.
Münch.med.Wschr. 103, 22 (1961)
- 27) MILLER, S., RUTTINGER, U. et MACY, I.G.: J.Biol.Chem., Baltimore 209, 795 (1954)
- 28) MUTSCHLER, E. und ROCHELMMEYER, H.: Über die Trennung von Aminosäuren mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie.
Arch. Pharmazie, Berlin, 292, 449-452 (1959), 64, 450 (1959)
- 29) NÜRNBERG, E.: Dünnschichtchromatographische Untersuchungen.
Arch. Pharmazie, Berlin, 292, 64 (1959) Nr. 11
- 30) ORLANDI, C., BOTTIGLIONE, F. e TORSELLO, R.V.: Analisi qualitativa semiquantitativa e dosaggio degli aminoacidi contenuti nel liquido amniotico e nel plasma materno dopo carico.
(Clin. Ostetr. Roma 4, 1093-1102 (1958))
- 31) SCHREIER, K. und SCHOENSEE, H.: Methioinbelastung als Leberfunktionstest. Dtsch.med.Wschr. 1952, 418
- 32) SHREEVE, W.W., HUTCHIN, M.E., HARPER, H.A., MILLER, C.D. and DOOLAN, P.D.: Excretion of amino acids in nephrosis.
Exper. Biol. Med. N.Y. 88, 510 (1955)
- 33) SOUPART, P.: L'acidoaminurie de la grossesse. An Soc. roy.Sci.méd. nat. Brux. 12, 33 bis 104, 105 bis 182 (1959)
- 34) STAHL, E.: Dünnschichtchromatographie, Pharmazie, Berlin. 11, 633 (1956)
- 35) STAVE, V.: Aminosäurenverfütterung und Tubulusschaden.
II. Mitteil. Die tubuläre Funktion nach Cystinverfütterung bei Kaninchen. Zschr. Kinderhk. 78, 275 (1956)
- 36) STEIN, W.H.: A chromatographic Investigation of the Amino acid constituents of normal urine.
J. Biol.Chem. Baltimore, 201, 45 (1953)

- 37) SCHREIER, K.: Zschr. Kinderhk. 67, 227, (1949)
- 38) SCHREIER, K.: Zschr. Kinderhk. 99, 247' (1951)
- 39) WALRAFF, F.B., BRODIE, E.C. et BORDEN, A.L.: J.Clin.Invest. 29, 1642 (1950)
- 40) WALSHE, J.M.: Observations on the symptomatology and pathogenesis of hepatic coma. Quar. J. Med. 20, 421 (1951)
- 41) WILLIAMS, T.I.: Introduction to Chromatography (Blackie and Son), Glasgow, 1947, p. 36
- 42) WOLF, L.I. and GILES, H.McC.: Urinary excretion of amino-acids and sugar in the nephrotic syndrome. A chromatographic study. Acta paediatr. Uppsala 45, 489 (1956)
- 43) WRETLIND, A.: L' alimentation intravenieuse par acides aminés dans la période opératoire.
10. Congr. franc. d' Anaesthesiol. Lyon, 9.7.1959/Anesth. et anal. Paris 16, 699-710 (1959)
- 44) YOSHIDA, T.: Über die Formoltitration im Harn.
Biochem. Zschr. 23, 239 (1909)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Luz
Heller für die freundliche Überlassung des Themas
und seine stete hilfsbereite Unterstützung bei der
Fertigstellung dieser Arbeit meinen ergebensten
Dank aussprechen.

Ehrenwörtliche Erklärung

=====

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Untersuchungen zur Frage der Schwangerschaftshyperaminoacidurie

in der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt/Main unter Leitung von Herrn Prof. Dr. L. Heller mit seiner Unterstützung ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main den 10.6.1963

Dieter Veihelmann

Lebenslauf

Am 28.2.1936 wurde ich als Sohn des Pastors Julius Veihelmann und seiner Frau Martha, geb. Liermann, in Frankfurt/Main geboren.

Von 1942 bis 1948 besuchte ich in Birkenfeld (bei Pforzheim), dem damaligen Wohnsitz meiner Eltern, die Volksschule und anschließend bis zur Reifeprüfung im Februar 1958 das humanistische Reuchlingymnasium in Pforzheim.

Im Sommersemester 1958 begann ich in Frankfurt/Main das Studium der Medizin. In Erlangen bestand ich im Februar 1959 das Physikum, nachdem ich zwischendurch ein Semester in Tübingen studiert hatte. Es folgte nochmals ein Semester in Tübingen und 5 weitere in Frankfurt, wo ich im Juli 1962 die Ärztliche Prüfung bestand.

Seit September 1962 arbeite ich als Medizinalassistent in der chirurgischen Abteilung des Siloah-Krankenhauses in Pforzheim.

Meine akademischen Lehrer waren :

Frankfurt/Main :

Prof. Dr. Amelung

Prof. Dr. Betke

Prof. Dr. Boenninghaus

Prof. Dr. Czerny

Prof. Dr. Felix

Prof. Dr. Fischer

Prof. Dr. Gänsslen

Prof. Dr. Geißendörfer

Prof. Dr. Giersberg

Prof. Dr. Güntz

Prof. Dr. Halbsguth

Prof. Dr. Heintz

Prof. Dr. Heller

Prof. Dr. Hellriegel

Prof. Dr. Herzberg

Prof. Dr. Hoff

Prof. Dr. Holtz

Prof. Dr. Kahlau

Prof. Dr. Kühne

Prof. Dr. Landes

Prof. Dr. Mittermaier

Prof. Dr. Ortmann

Prof. Dr. Rajewsky

Prof. Dr. v. Reckow

Prof. Dr. Rotter

Prof. Dr. Royen

Prof. Dr. de Rudder

Prof. Dr. Sandritter

Priv. Doz. Schmith

Prof. Dr. Schümann

Prof. Dr. Schwenzer

Prof. Dr. Starck

Prof. Dr. Strnad

Prof. Dr. Thiel

Prof. Dr. Wezler

Prof. Dr. Wieland

Prof. Dr. Wiethold

Prof. Dr. Zutt

Erlangen :

Prof. Dr. Bauer

Prof. Dr. Keidel

Prof. Dr. May

Prof. Dr. Ranke

Tübingen :

Prof. Dr. Bader

Prof. Dr. Bartels

Prof. Dr. Brecht

Prof. Dr. Dick

Prof. Dr. Feneis

Prof. Dr. Kiese

Prof. Dr. Letterer

Prof. Dr. Mörike

Prof. Dr. v. Volkmann

Prof. Dr. Weitzel

